



# 慢性閉塞性肺疾患における27-hydroxycholesterol の役割

著者	橋本 祐一郎
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16858号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00096859">http://hdl.handle.net/10097/00096859</a>

# 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 .....慢性閉塞性肺疾患における 27-hydroxycholesterol の役割

.....東北大学大学院医学系研究科医科学 専攻

.....内科病態学 講座 呼吸器内科学 分野

学籍番号.....B2MD5100.....氏名.....橋本 祐一郎.....

【背景】 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患であり、呼吸機能検査で正常に復すことのない進行性の気流閉塞を示す。また、その罹患率および死亡率が近年急激に増加しており、WHO の報告によると 2020 年には世界の死因の第 3 位になると予測されている。現在までのところ、COPD の病因として肺の好中球性炎症やプロテアーゼ/アンチプロテアーゼの不均衡、過剰な酸化ストレスが要因と考えられている。近年は肺胞上皮細胞や血管内皮細胞、肺線維芽細胞を含む肺構築細胞が COPD 患者において細胞老化を来していることが報告され、注目されている。酸化型コレステロールは、コレステロールから胆汁酸が生成される過程で生じる中間産物であり、27-hydroxycholesterol(27-OHC)は酸化型コレステロールのひとつである。27-OHC は老化関連疾患であるアテローム性動脈硬化症の動脈硬化病変やアルツハイマー病患者の脳において産生が増加されていることが示されている。我々は以前の報告で COPD 患者の肺および気道において 27-OHC の産生が健常者に比べ 10-100 倍増加しており、組織の線維化を惹起する生理活性を有することを明らかにした。本研究では、COPD 患者肺の創傷治癒に重要な役割を演じる肺線維芽細胞の細胞老化が COPD 患者の肺で認められるか、また COPD 患者の気道で検出される濃度の 27-OHC が肺構築細胞の老化に及ぼす作用、およびそのシグナル伝達経路を明らかにすることを目的とした。

【方法】 健常非喫煙者 22 名、健常既喫煙者 23 名、COPD 既喫煙者 23 名の手術肺検体を用いて老化関連蛋白である p53 や p16、27-OHC の産生酵素である sterol 27-hydroxylase の発現量を免疫組織化学的に検討した。また 27-OHC の細胞老化作用を検討するためにヒト胎児由来肺線維芽細胞 (Human fetal lung fibroblast: HFL-1) 及び、患者由来の肺線維芽細胞を用いた。27-OHC を外因性に投与し、老化関連因子、炎症性サイトカインの産生や 3D gel contraction assay、線維芽細胞遊走能によって組織修復能に及ぼす作用を明らかにし、さらにその細胞内シグナリングについて検討した。

【結果】 老化関連蛋白、sterol 27-hydroxylase の発現は COPD 患者の肺組織で増加し、肺及び気道線維芽細胞において、その発現が亢進していた。また、HFL-1 細胞に 27-OHC を外因性に投与すると老化関連蛋白の増加、SA- $\beta$ -gal の細胞内蓄積、細胞増殖の遅延が認められた。また、27-OHC 投与によって Prostaglandin

(書式 18) 課程博士

E2 及び活性窒素種の過剰産生を介してもたらされた。これらの老化反応は COX2 の阻害、とりわけ EP2 レセプターの阻害、さらに活性窒素種の消去によって正常レベルまで消失した。さらにこれらの老化細胞では炎症性メディエーターの産生増加や創傷治癒起転の障害が認められた。COPD 患者から得られた肺線維芽細胞は健常人と比較し老化の表現型を呈しており、外因性に投与した低濃度の 27-OHC に対してより感受性が高くなっていた。

【結論】 本研究の結果、COPD 患者肺では肺線維芽細胞の老化が見られ、27-OHC の細胞老化作用が明らかとなった。COPD では 27-OHC が肺構築細胞の細胞老化を惹起し、肺の炎症及び創傷治癒起転の障害を介して、COPD の病態に関与する可能性が示唆された。